



# EudraLex

La réglementation des médicaments  
dans l'Union européenne

## Volume 4

Bonnes pratiques de Fabrication - Médicaments  
à usage humain et médicaments vétérinaires

### Partie I, Chapitre 1-9

Conditions de base pour les produits pharmaceutiques  
Édition, 1 mars 2015

### Partie III

Lignes directrices relatives à l'évaluation formalisée  
du risque visant à déterminer les bonnes pratiques  
de fabrication appropriées pour les excipients utilisés  
dans les médicaments à usage humain

Édition, 19 mars 2015

DEMO



#### Traduction française et texte d'origine

*La traduction a uniquement des buts informatifs. Le texte d'origine  
doit faire autorité en cas d'hésitations éventuelles ou de difficultés  
d'interprétation.*

Copyright © 2007-2016 Key2Compliance AB, Suède

All rights reserved.

Tous droits réservés.

Aucune partie de ce document ne peut être reproduite, stockée ni introduite dans un système de restitution, ou transmise à quelque fin, par quelque moyen que ce soit (électronique, mécanique, photocopie, enregistrement ou autre) ou dans un but quelconque, sans la permission expresse et écrite des éditeurs.

L'éditeur et l'auteur ont fait un effort pour assurer que l'information contenue dans cet ouvrage est aussi exacte que possible. Key2Compliance AB ne peut être tenu responsable des informations erronées

À noter également que les contenus s'appuient sur les lois et les documents d'interprétation qui sont continuellement mis à jour.

Les révisions utilisés sont :

EudraLex, Volume 4, Partie II	
Chapitre 1	31 janvier 2013
Chapitre 2	16 février 2014
Chapitre 3	1 mars 2015
Chapitre 4	30 juin 2011
Chapitre 5	1 mars 2015
Chapitre 6	1 octobre 2014
Chapitre 7	31 janvier 2013
Chapitre 8	1 mars 2015
Chapitre 9	Non déclaré
Partie III	19 mars 2015

Éditeurs : Key2Compliance AB, Lidingö, Suède

[www.key2compliance.com](http://www.key2compliance.com)

Impression : Holmbergs i Malmö AB, 2016

# EudraLex

## La réglementation des médicaments dans l'Union européenne

### Volume 4

#### Bonnes pratiques de Fabrication. Médicaments à usage humain et médicaments vétérinaires.

#### Partie I, Chapitre 1-9

##### Conditions de base pour les produits pharmaceutiques.

DEMO

#### Partie III

##### Lignes directrices relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain.

142 - 155

## Sommaire

### Chapitre 1: Système qualité pharmaceutique

Principe	8
Système qualité pharmaceutique	8
Les Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments (GMP)	16
Contrôle de la Qualité	18
Revue de qualité du produit	20
Management des risques	24

### Chapitre 2: Personnel

Principe	24
Généralités	24
Les postes clés	26
Formation	34
Hygiène du personnel	36
Consultants	38

### Chapitre 3: Locaux et équipement

Principe	38
Locaux	38
Généralités	
Zones de production	
Zones de stockage	
Zones de contrôle de la qualité	
Zones annexes	
Matériel	46

### Chapitre 4: Documents

Principe	48
Documentation BPF nécessaire	50
Génération et contrôle de la documentation	52
Bonnes pratiques documentaires	54
Archivage des documents	56
Spécifications	58
Formule de fabrication et instructions de fabrication	60
Procédures et enregistrements	68

### Chapitre 5: Production

Principe	72
Généralités	72
Prévention des contaminations croisées pendant la fabrication	76

## Content

### Chapter 1: Pharmaceutical Quality System

Principe	9
Pharmaceutical Quality System	9
Good Manufacturing Practice for Medicinal Products	17
Quality Control	19
Product Quality Review	21
Quality Risk Management	25

### Chapter 2: Personnel

Principe	25
General	25
Key Personnel	27
Training	35
Personnel Hygiene	37
Consultants	39

### Chapter 3: Premises and Equipment

Principe	39
Premises	39
General	
Production Area	
Storage Area	
Quality Control Area	
Ancillary Areas	
Equipment	47

### Chapter 4: Documentation

Principe	49
Required GMP Documentation	51
Generation and Control of Documentation	53
Good Documentation Practices	55
Retention of Documents	57
Specifications	59
Manufacturing Formula and Processing Instructions	61
Procedures and records	69

### Chapter 5: Production

Principe	73
General	73
Prevention of Cross-contamination in Production	77

DEMO

Validation	82
Matières premières	82
Opérations de fabrication de produits intermédiaires et en vrac	92
Articles et conditionnement	92
Opérations de conditionnement	94
Produits finis	98
Produits refusés, récupérés et retournés	98
Pénurie de produits en raison de contraintes de fabrication	100

### Chapitre 6: Contrôle de la qualité

Principe	100
Généralités	102
Bonnes pratiques de laboratoire de contrôle de la qualité	104
Documents	
Échantillonnage	
Contrôle	
Programme de stabilité en continu	
Transfert technique de méthodes d'analyse	116

### Chapitre 7: Activités externalisées

Principe	118
Généralités	120
Le donneur d'ordre	120
Le sous-traitant	122
Le contrat	124

### Chapitre 8: Réclamations, les défauts de qualité et rappels de médicaments

Principe	124
Personnel et Organisation	126
Procédures pour le traitement et l'investigation des réclamations y compris les défauts qualité	128
Investigation et Prise de décision	132
Recherche de la Cause Racine et Actions Correctives et Préventives	134
Rappels de Produit et autres actions de réduction des risques potentiels	134

### Chapitre 9: Auto-inspection

Principe	140
----------	-----

Validation	83
Starting Materials	83
Processing Operations: Intermediate and Bulk Products	93
Packaging Materials	93
Packaging Operations	95
Finished Products	99
Rejected, Recovered and Returned Materials	99
Product shortage due to manufacturing constraints	101

### Chapter 6: Quality Control

Principe	101
General	103
Good Quality Control Laboratory Practice	105
Documentation	
Sampling	
Testing	
On-going stability programme	
Technical transfer of testing methods	117

### Chapter 7: Outsourced Activities

Principe	119
General	121
The Contract Giver	121
The Contract Acceptor	123
The Contract	125

### Chapter 8: Complaints, Quality Defects and Product Recalls

Principe	125
Personnel and Organisation	127
Procedures for handling and investigating complaints including possible quality defects	129
Investigation and Decision-making	133
Root Cause Analysis and Corrective and Preventative Actions	135
Product Recalls and other potential risk-reducing actions	135

### Chapter 9: Self Inspection

Principe	141
----------	-----

DEMO

## Chapitre 1 Système qualité pharmaceutique

### Principe

Le titulaire d'une autorisation de fabrication doit fabriquer des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché ou de l'autorisation d'essai clinique, le cas échéant, et n'exposant les patients à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité. La réalisation de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction de l'entreprise et requiert la participation et l'engagement du personnel dans les différents départements et à tous les niveaux de l'entreprise, de ses fournisseurs et de ses distributeurs. Pour atteindre plus sûrement cet objectif, l'entreprise doit posséder un Système Qualité Pharmaceutique (1) bien conçu, correctement mis en œuvre et effectivement contrôlé, système qui inclut les concepts de Bonnes Pratiques de Fabrication et de management des risques. Ce système doit bénéficier d'une documentation complète et être dirigé avec efficacité. Chaque poste du Système Qualité Pharmaceutique doit être doté de personnel compétent et en nombre suffisant. Les locaux, le matériel et les installations doivent convenir à leur usage. D'autres responsabilités incombent légalement aux titulaires des autorisations de fabrication et aux Personnes Qualifiées.

Les concepts de Management de la Qualité, de Bonnes Pratiques de Fabrication et de management des risques sont intriqués. Ils sont décrits ci-dessous en vue d'insister sur leurs relations réciproques et sur leur importance fondamentale dans la production et le contrôle des médicaments.

### Système qualité pharmaceutique (1)

1.1 Le management de la Qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. La Gestion de la qualité englobe donc les Bonnes Pratiques de Fabrication.

*(1) L'art. 6 des directives 2003/94/CE et 91/412/CEE demande aux fabricants d'établir et de mettre en œuvre un système d'assurance qualité pharmaceutique efficace. Le terme Système Qualité Pharmaceutique est utilisé dans le présent chapitre, à des fins de cohérence avec la terminologie de l'ICH Q10. Pour le présent chapitre, ces termes peuvent être considérés comme interchangeable.*

## Chapter 1 Pharmaceutical Quality System

### Principle

The holder of a Manufacturing Authorisation must manufacture medicinal products so as to ensure that they are fit for their intended use, comply with the requirements of the Marketing Authorisation or Clinical Trial Authorisation, as appropriate and do not place patients at risk due to inadequate safety, quality or efficacy. The attainment of this quality objective is the responsibility of senior management and requires the participation and commitment by staff in many different departments and at all levels within the company, by the company's suppliers and by its distributors. To achieve this quality objective reliably there must be a comprehensively designed and correctly implemented Pharmaceutical Quality System (1) incorporating Good Manufacturing Practice and Quality Risk Management. It should be fully documented and its effectiveness monitored. All parts of the Pharmaceutical Quality System should be adequately resourced with competent personnel, and suitable and sufficient premises, equipment and facilities. There are additional legal responsibilities for the holder of the Manufacturing Authorisation and for the Qualified Person(s).

The basic concepts of Quality Management, Good Manufacturing Practice and Quality Risk Management are inter-related. They are described here in order to emphasise their relationships and their fundamental importance to the production and control of medicinal products.

### Pharmaceutical Quality System (1)

1.1 Quality Management is a wide-ranging concept, which covers all matters, which individually or collectively influence the quality of a product. It is the sum total of the organised arrangements made with the objective of ensuring that medicinal products are of the quality required for their intended use. Quality Management therefore incorporates Good Manufacturing Practice.

*(1) Art 6 of Directives 2003/94/EC and 91/412/EEC require manufacturers to establish and implement an effective pharmaceutical quality assurance system. The term Pharmaceutical Quality System is used in this chapter in the interests of consistency with ICH Q10 terminology. For the purposes of this chapter these terms can be considered interchangeable.*

**Eudralex, Volume 4, Partie III**  
**Lignes directrices relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain**

**2015/C 95/02**

du 19 mars 2015

	Introduction	144
1	Champ d'application	146
2	Détermination des BPF appropriées selon le type d'excipient et l'utilisation prévue	146
3	Détermination du profil de risque du fabricant de l'excipient	152
4	Confirmation de l'application de bpf appropriée	154

**EudraLex, Volume 4, Part III**  
**EU Guidelines on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use**

**2015/C 95/02**

by March 15, 2015

	Introduction	145
1	Scope	147
2	Determination of appropriate GMP based on type and use of excipient	147
3	Determination of excipient manufacturer's risk profile	153
4	Confirmation of application of appropriate GMP	155

**DEMO**

## Introduction

Les présentes lignes directrices sont fondées sur l'article 47, cinquième alinéa, de la directive 2001/83/CE (1).

Conformément à l'article 46, point f), deuxième alinéa, de la directive 2001/83/CE, le titulaire de l'autorisation de fabrication est tenu de veiller à ce que les excipients soient appropriés pour une utilisation dans des médicaments en déterminant quelles sont les bonnes pratiques de fabrication (BPF) appropriées.

La détermination des BPF appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain est effectuée sur la base d'une évaluation formalisée du risque, conformément aux présentes lignes directrices. Cette évaluation du risque tient compte des exigences imposées par d'autres systèmes de qualité appropriés, ainsi que de la source et de l'utilisation prévue des excipients, et de précédents cas de défauts de qualité. Le titulaire de l'autorisation de fabrication veille à ce que les BPF appropriées ainsi déterminées soient appliquées. Il documente les mesures prises.

La procédure d'évaluation/de gestion du risque lié à l'excipient devrait être intégrée dans le système de qualité pharmaceutique du titulaire de l'autorisation de fabrication.

Le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait conserver sur place la documentation relative à l'évaluation/la gestion du risque aux fins de la détermination des BPF appropriées concernant les excipients, pour permettre la vérification par les inspecteurs BPF. Il convient d'envisager l'échange d'informations pertinentes issues de l'évaluation du risque avec le fabricant de l'excipient dans un souci d'amélioration constante.

Les excipients de médicaments à usage humain autorisés devraient faire l'objet d'une évaluation du risque telle que définie dans les présentes lignes directrices avant le 21 mars 2016.

*(1) Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311 du 28.11.2001, p. 67).*

## Introduction

These guidelines are based on the fifth paragraph of Article 47 of Directive 2001/83/EC (1).

According to the second paragraph of Article 46(f) of Directive 2001/83/EC, the manufacturing authorisation holder is required to ensure that the excipients are suitable for use in medicinal products by ascertaining what the appropriate good manufacturing practice (GMP) is. The appropriate GMP for excipients of medicinal products for human use shall be ascertained on the basis of a formalised risk assessment in accordance with these guidelines. The risk assessment shall take into account requirements under other appropriate quality systems as well as the source and intended use of the excipients and previous instances of quality defects. The manufacturing authorisation holder shall ensure that the appropriate GMP ascertained is applied. The manufacturing authorisation holder shall document the measures taken.

The excipient risk assessment/risk management procedure should be incorporated in the pharmaceutical quality system of the manufacturing authorisation holder.

Manufacturing authorisation holders should have the risk assessment/management documentation for appropriate GMP for excipients available on site for review by GMP inspectors. Consideration should be given to sharing relevant information from the risk assessment with the excipient manufacturer to facilitate continuous improvement.

A risk assessment as set out in these guidelines should be carried out for excipients for authorised medicinal products for human use by 21 March 2016.

*(1) Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67).*